



TITLE:

アクチン結合タンパク質 Coronin 1A は分泌型リソソームを制御することで破骨細胞における骨溶解酵素の放出ならびに骨吸収を司る(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

大前, 沙織

CITATION:

大前, 沙織. アクチン結合タンパク質 Coronin 1A は分泌型リソソームを制御することで破骨細胞における骨溶解酵素の放出ならびに骨吸収を司る. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20528>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開

京都大学	博士（生命科学）	氏名	大前 沙織
論文題目	アクチン結合タンパク質 Coronin 1A は分泌型リソソームを制御することで破骨細胞における骨溶解酵素の放出ならびに骨吸収を司る		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>硬組織の恒常性維持には、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスが重要であるが、骨粗鬆症、関節リウマチ、歯周病などの骨関連疾患では、破骨細胞性の骨吸収が過剰となり異常な骨量減少病態をきたす。このため、破骨細胞の骨吸収能獲得や活性化の機序解明は、骨関連疾患の病態理解と新規治療剤の創出に不可欠と考えられる。破骨細胞は、骨と接する側の細胞膜に、波状縁という複雑なひだ状の細胞構造を形成し、そこから分泌型リソソームに内包されたカテプシン K や マトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) 等の骨溶解酵素を放出する。これら骨溶解酵素は、破骨細胞の骨吸収に必須であることが示されていることから、分泌型リソソームと波状縁の融合は骨吸収において不可欠なプロセスであるといえるが、破骨細胞におけるリソソームの輸送や波状縁との膜融合の過程には不明点が多い。波状縁は、明帯と呼ばれるアクチンフィラメントに富む環状構造（アクチンリング）に囲まれた構造をとり、また波状縁自体もアクチンフィラメントに富んでいる。本研究では、アクチン結合タンパク質 Coronin 1A が、破骨細胞の分化過程で著しく減少することを見出したことから研究を立案し、破骨細胞前駆細胞や破骨細胞における Coronin 1A の役割について検討を行った。Coronin 1A の発現を変動させた破骨細胞前駆細胞では、破骨細胞分化刺激によって誘導される細胞融合やアクチンリング形成などの細胞形態の動的変化や、NFATc1、DC-STAMP、ATP6v0d2、TRAP、カテプシン K、MMP-9 などの骨細胞分化マーカーの発現には影響が観察されなかった。しかし、分泌型リソソームの細胞内局在や、骨溶解酵素の細胞外への分泌、また破骨細胞の骨吸収能に著しい変化が観察された。詳しい解析から、Coronin 1A がアクチンとの結合を介して膜結合タンパク質であり、またオートファジー関連因子でもある LC3 の脂質化を阻害し、このことが、分泌型リソソームの破骨細胞内での輸送あるいは波状縁との細胞膜融合を阻害する要因となって、骨溶解酵素の細胞外への分泌を抑制していることが示された。</p> <p>本研究は、Coronin 1A が、破骨細胞の分化ではなく骨吸収活性に深く関わること、またそのメカニズムとして、Coronin 1A が分泌型リソソームの破骨細胞内での輸送あるいは波状縁との膜融合を制御することで骨溶解酵素の放出と骨吸収を司ることという、これまで知られていなかった破骨細胞の機能制御メカニズムの存在を明らかとするものであり、骨粗鬆症や関節リウマチなどの骨関連疾患治療に対する新規ターゲットを提示し、骨疾患の発症メカニズムの解明や治療薬の開発につながる意義深いものと考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

骨粗鬆症や関節リウマチ、がんの骨転移等の骨関連病態では、破骨細胞の骨吸収が過剰となることが明らかとなっている。しかしながら、破骨細胞による骨吸収、特に骨溶解酵素の分泌メカニズムには不明点が多い。本論文において申請者は、先ずアクチン結合タンパク質 **Coronin 1A** の発現量が破骨細胞分化に伴い著しく減少することを見出した。次に、破骨細胞前駆細胞や破骨細胞における **Coronin 1A** の役割について、**Coronin 1A** の恒常的遺伝子発現法または RNA 干渉を用いた遺伝子発現抑制法による検討を行った。その結果、**Coronin 1A** の過剰発現は破骨細胞の分化に対して明らかな影響を及ぼさないが、分泌型リソソームの細胞内局在や、骨溶解酵素であるカテプシン K やマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の細胞外への分泌抑制を生じさせ、破骨細胞の骨吸収能を著しく低下させることが明らかとなった。他方 **Coronin 1A** の発現抑制では、同じく破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化に変化は観察されなかったが、破骨細胞からの骨溶解酵素の分泌や骨吸収能に有意な上昇が認められ、これらの結果から、**Coronin 1A** が破骨細胞の骨吸収を抑制すると結論づけられた。さらに申請者は、**Coronin 1A** がアクチンとの結合を介在してオートファジー関連因子 LC3 の脂質化 (I 型 LC3 から II 型 LC3 への変換) や細胞内局在を変化させることを明らかとし、この機構が分泌型リソソームに内包された骨溶解酵素の細胞外への分泌を制御している可能性を示した。加えて申請者は、動物モデルを用いた研究により、生体内においても **Coronin 1A** による破骨細胞の骨吸収制御機構が役割を果たしていること、ならびに、人為的にその経路を制御しうることを明らかとした。

本論文は、破骨細胞の骨吸収における **Coronin 1A** の重要性や、骨溶解酵素の分泌メカニズムに対する **Coronin 1A** の関与を明確に示しており、骨関連疾患の発症メカニズムの解明やその治療に光明をもたらすものであり、意義深い成果である。また、その内容は申請者の生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力を十分に示すものである。以上より、本論文を博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 1 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認められたものである。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日